

FULLEREN DERIVATIVE AS RADICAL TRAPPING AGENT

Publication number: JP9136964

Publication date: 1997-05-27

Inventor: CHIANG LONG Y (TW)

Applicant: CHIANG LONG Y (TW)

Classification:

- international: A61K8/18; A61K8/31; A61K8/36; A61K8/362;
 A61K8/37; A61K8/40; A61K8/41; A61K8/42; A61K8/46;
 A61K31/045; A61K31/185; A61K31/765; A61K31/77;
 A61K31/785; C01B31/02; C07C35/44; C07C233/06;
 C07C275/26; C07C309/09; C07C309/19; C08G18/00;
 C08G61/00; C08G63/00; C08G65/00; C08G77/04;
 C08G83/00; A61K8/18; A61K8/30; A61K31/045;
 A61K31/185; A61K31/74; C01B31/00; C07C35/00;
 C07C233/00; C07C275/00; C07C309/00; C08G18/00;
 C08G61/00; C08G63/00; C08G65/00; C08G77/00;
 C08G83/00; (IPC1-7): A61K7/00; A61K31/765;
 A61K31/77; A61K31/785; C08G83/00; C08G18/00;
 C08G61/00; C08G63/00; C08G65/00; C08G77/04

- european: A61K31/045; A61K31/185; C01B31/02B; C07C35/44;
 C07C233/06; C07C275/26; C07C309/09; C07C309/19;
 Y01N6/00

Application number: JP19960077327 19960329

Priority number(s): US19950547714 19951026

Also published as:



EP0770577 (A1)

US5994410 (A1)

US5648523 (A1)

EP0770577 (B1)

Report a data error here

Abstract not available for JP9136964

Abstract of corresponding document: **US5994410**

A method of treating a free radical-related medical condition. The method includes the step of administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a compound of the formula $F(-X)_m$ wherein F is a fullerene core; each X is independently OH, $(CH_2)_n-SO_3H$, or a metal salt of $(CH_2)_n-SO_3^-$ in which each n is independently 2-50; and m is 2-40.



Reference 1

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-136964

(43) 公開日 平成9年(1997)5月27日

(51) Int. Cl. °	識別記号	F I
C08G 83/00	NUW	C08G 83/00
18/00	NDK	18/00
61/00	NLF	61/00
63/00	NLK	63/00
65/00	NQC	65/00

審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全19頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-77327

(22) 出願日 平成8年(1996)3月29日

(31) 優先権主張番号 08/547, 714

(32) 優先日 1995年10月26日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 596043818

ロン ワイ チャン

台湾、タイペイ、セクション 1、シンー
シェン エスロード、レーン97、ナンバー
15、フォースフロア

(72) 発明者 ロン ワイ チャン

台湾、タイペイ、セクション 1、シンー
シェン エスロード、レーン97、ナンバー
15、フォースフロア

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 宗太 (外2名)

(54) 【発明の名称】 遊離基捕捉剤としてのフルエレン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 遊離基を捕捉することができるフルエレン誘導体。

【解決手段】 式F (-X) _n (-Y-Z) _m を有し、ここでFはフルエレン核であり、各々のXは独立して-CO₂⁻、-SO₃⁻、-SHなどであり、各々の-Y-Zは独立して(C₁-_n, アルキルエステル) _m -CH₂-CO₂⁻、(C₁-_n, アルキルエステル) _m -CH₂-SO₃⁻、(C₁-_n, アルキルアミド) _m -CH₂-SHなどであり、mは0~30であり、nは0~30であり、そしてmおよびnの合計は2~30である誘導体。

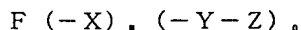
$$F(-X), (-Y-Z),$$

【請求項2】 各々のXが独立して $-\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{PO}_3^{2-}$ または $-\text{O}-\text{PO}_3^{2-}$ であり、Bが独立して $-\text{R}$ 、 $-\text{O}-[\text{Si}(\text{CH}_3)_2-\text{O}]_{1\sim100}$ 、 $\text{C}_{1\sim100}$ アルキル、 $\text{C}_{7\sim60}$ アルキルアリール、 $\text{C}_{7\sim60}$

／) 1~100、または(炭酸C₁~₆₀アルキルアリール)

1~100である請求項9の化合物。

【請求項11】 下記の式：



【式中、Fはフルエレン核であり、各々のXは独立して $-CO_2^-$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-PO_3^{2-}$ 、 $-O-PO_3^{2-}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-N^+H_2R_1$ 、 $-N^+HR_1R_2$ 、または $-N^+R_1R_2R_3$ であり、各々のYは $-A-B-$ であり、ここでAは独立して $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-CO-NH-$ 、または $-NH-CO-$ であり、そしてBは独立して $-R_4-O-[Si(CH_3)_2-O-]$ 1~100、 $C_1\sim 1000$ アルキル、 $C_7\sim 60$ アルキルアリール、 $C_7\sim 60$ アリールアルキル、 $(C_1\sim 30$ アルキルエーテル)1~100、 $(C_7\sim 60$ アルキルアリールエーテル)1~100、 $(C_7\sim 60$ アリールアルキルエーテル)1~100、 $(C_2\sim 50$ アルキルエステル)1~100、 $(C_7\sim 60$ アリールエステル)1~100、 $(C_8\sim 70$ アルキルアリールエステル)1~100、 $(C_8\sim 70$ アリールアルキルエステル)1~100、 $(C_4\sim 50$ アルキルウレタン)1~100、 $(C_{10}\sim 80$ アルキルアリールウレタン)1~100、 $(C_{10}\sim 80$ アリールアルキルウレタン)1~100、 $(C_5\sim 50$ アルキルウレア)1~100、 $(C_{10}\sim 80$ アルキルアリールウレア)1~100、 $(C_{10}\sim 80$ アリールアルキルウレア)1~100、 $(C_2\sim 50$ アルキルアミド)1~100、 $(C_7\sim 60$ アリールアミド)1~100、 $(C_2\sim 70$ アルキルアリールアミド)1~100、 $(C_8\sim 70$ アリールアルキルアミド)1~100、(無水 $C_3\sim 30$ アルキル)1~100、(無水 $C_9\sim 60$ アルキルアリール)1~100、(無水 $C_9\sim 60$ アリールアルキル)1~100、(炭酸 $C_2\sim 30$ アルキル)1~100、(炭酸 $C_8\sim 60$ アルキルアリール)1~100、(炭酸 $C_8\sim 60$ アリールアルキル)1~100、 $(C_4\sim 70$ アルキルウレタンエーテル)1~100、 $(C_{10}\sim 100$ アルキルアリールウレタンエーテル)1~100、 $(C_{10}\sim 100$ アリールアルキルウレタンエーテル)1~100、 $(C_4\sim 70$ アルキルウレタンエステル)1~100、 $(C_{10}\sim 100$ アルキルアリールウレタンエステル)1~100、または $(C_{10}\sim 100$ アリールアルキルウレタンエステル)1~100であり、各々のZは $-C-D$ であり、ここでCは独立して $-R-$ 、 $-R-Ar-$ 、 $-Ar-$ 、または $-Ar-R$ であり、そしてDは独立して $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-OSO_3^-$ 、 $-CO_2^-$ 、 $-PO_3^{2-}$ 、 $-O-PO_3^{2-}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH_3^+$ 、 $-N^+H_2R_1$ 、 $-N^+HR_1R_2$ 、または $-N^+R_1R_2R_3$ であり、そしてmは0~30であり、nは1~30であり、そしてmおよびnの合計は2~30であり、ここで R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、および R_{10} の各々は独立して $C_1\sim 30$ アルキルであり、そして Ar は独立して $C_6\sim 10$ アリールである】の化合物。

【請求項12】 Bが独立して $-R_4-O-[Si(CH_3)_2-O-]$ 1~100、 $C_1\sim 1000$ アルキル、 $C_7\sim 60$ アル

キルアリール、 $C_7\sim 60$ アリールアルキル、 $(C_1\sim 30$ アルキルエーテル)1~100、 $(C_7\sim 60$ アルキルアリールエーテル)1~100、 $(C_2\sim 50$ アルキルエステル)1~100、 $(C_8\sim 70$ アルキルアリールエステル)1~100、 $-R-CO-O-$ ($C_1\sim 30$ アルキルエーテル)1~100、 $(C_4\sim 50$ アルキルウレタン)1~100、 $(C_{10}\sim 80$ アルキルアリールウレタン)1~100、 $(C_5\sim 50$ アルキルウレア)1~100、 $(C_{10}\sim 80$ アルキルアリールウレア)1~100、 $(C_2\sim 50$ アルキルアミド)1~100、 $(C_8\sim 70$ アルキルアリールアミド)1~100、(無水 $C_3\sim 30$ アルキル)1~100、(無水 $C_9\sim 60$ アルキルアリール)1~100、(炭酸 $C_2\sim 30$ アルキル)1~100、(炭酸 $C_8\sim 60$ アルキルアリール)1~100、 $(C_4\sim 70$ アルキルウレタンエーテル)1~100、 $(C_{10}\sim 100$ アルキルアリールウレタンエーテル)1~100、 $(C_{10}\sim 100$ アリールアルキルウレタンエーテル)1~100、 $(C_4\sim 70$ アルキルウレタンエステル)1~100、 $(C_{10}\sim 100$ アルキルアリールウレタンエステル)1~100、または $(C_{10}\sim 100$ アリールアルキルウレタンエステル)1~100であり、Cが独立して $-R-$ または $-R-Ph-$ であり、ここで Ph がp-フェニレンである請求項11の化合物。

【請求項13】 Dが独立して $-SO_3^-$ 、 $-OSO_3^-$ 、 $-PO_3^{2-}$ または $-O-PO_3^{2-}$ である請求項12の化合物。

【請求項14】 mが0でありそしてnが2~30である請求項12の化合物。

【請求項15】 mが0でありそしてnが2~30である請求項13の化合物。

30 【請求項16】 mが0~16であり、nが1~16であり、そしてmおよびnの合計が4~16である請求項12の化合物。

【請求項17】 mが0~16であり、nが1~16であり、そしてmおよびnの合計が4~16である請求項13の化合物。

40 【請求項18】 Bが独立して $-R_4-O-[Si(CH_3)_2-O-]$ 1~100、 $C_1\sim 1000$ アルキル、 $C_7\sim 60$ アルキルアリール、 $C_7\sim 60$ アリールアルキル、 $(C_1\sim 30$ アルキルエーテル)1~100、 $(C_7\sim 60$ アルキルアリールエーテル)1~100、 $(C_2\sim 50$ アルキルエステル)1~100、 $(C_8\sim 70$ アルキルアリールエステル)1~100、 $-R-CO-O-$ ($C_1\sim 30$ アルキルエーテル)1~100、 $(C_4\sim 50$ アルキルウレタン)1~100、 $(C_{10}\sim 80$ アルキルアリールウレタン)1~100、 $(C_5\sim 50$ アルキルウレア)1~100、 $(C_{10}\sim 80$ アルキルアリールウレア)1~100、 $(C_2\sim 50$ アルキルアミド)1~100、 $(C_8\sim 70$ アルキルアリールアミド)1~100、(無水 $C_3\sim 30$ アルキル)1~100、(無水 $C_9\sim 60$ アルキルアリール)1~100、(炭酸 $C_2\sim 30$ アルキル)1~100、または(炭酸 $C_8\sim 60$ アルキルアリール)1~100、

1~100である請求項17の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】たとえばC₆₀およびそれらの類似の分子などの共役ケージ化オレフィン種々の化学試薬の攻撃に対して非常に敏感であることが見いだされている。特に、それらは全て有機遊離基の複数回の添加に対して高い反応性を示す。この反応性は、多分、そのような分子の固有の大きい電気陰性度に関連しているであろう。

【0002】数種の官能化されたフルエレン誘導体が生化学または医学関連研究に関して報告されている。たとえば、ビス(フェネチルアミノスクシネート) C₆₀はHIV-1プロテアーゼを抑制した。(フリードマン(Friedman)ら、J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 6506)。他の例としては、光活性化された水-相容性の単官能化されたC₆₀がDNA-分解活性およびHeLa S3細胞系に対する試験管内細胞毒性を示した。(トクヤマ(Tokuyama)ら、J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 7918)。両方の活性は光源の不存在下では排除された。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、元のフルエレンと同様に遊離基を捕捉することができるが減じられた生物学的毒性を有するかまたは全く有していないフルエレン誘導体を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の一面は下記の式の化合物およびそれらの対イオン塩よりなる群により特徴づけられる：

F(-X)_n(-Y-Z)_m。

【式中、Fはフルエレン核であり、各々のXは独立して-CO₂⁻、-SO₃⁻、-SH、-PO₃⁻²、または-O-PO₃⁻²であり、各々のYは-A-B-であり、ここでAは独立して-CH₂-, -O-, -S-, -NH-CO-NH-, または-NH-CO-であり、そしてBは独立して-R₄-O-[Si(CH₃)₂-O-]

1~100、C₁~1000アルキル、C₇~60アルキルアリール、C₇~60アリールアルキル、(C₁~30アルキルエーテル) 1~100、(C₇~60アルキルアリールエーテル) 1~100、(C₇~60アリールアルキルエーテル) 1~100、(C₁~50アルキルエステル) 1~100、

(C₇~60アリールエステル) 1~100、(C₈~70アルキルアリールエステル) 1~100、(C₈~70アリールアルキルエステル) 1~100、(C₁~50アルキルウレタン) 1~100、(C₁₀~80アルキルアリールウレタン) 1~100、(C₁₀~80アリールアルキルウレタン) 1~100、(C₅~50アルキルウレア) 1~100、(C₁₀~80アルキルアリールウレア) 1~100、(C₁₀~80アリールアルキルウレア) 1~100、(C₁~50アルキルアミド) 1~100、(C₇~60アリールアミド) 1~100、

(C₈~70アルキルアリールアミド) 1~100、(C₈~70アリールアルキルアミド) 1~100、(無水C₂~30アルキル) 1~100、(無水C₂~60アルキルアリール) 1~100、(無水C₂~60アリールアルキル) 1~100、(炭酸C₂~30アルキル) 1~100、(炭酸C₂~60アルキルアリール) 1~100、(炭酸C₂~60アリールアルキル) 1~100、(C₁~70アルキルウレタンエーテル) 1~100、(C₁₀~100アルキルアリールウレタンエーテル) 1~100、(C₁₀~100アリールアルキルウレタンエーテル) 1~100、(C₁~70アルキルウレタンエステル) 1~100、(C₁₀~100アルキルアリールウレタンエステル) 1~100、または(C₁₀~100アリールアルキルウレタンエステル) 1~100であり、各々のZは-C-Dであり、ここでCは独立して-R-, -R-Ar-, -Ar-, または-Ar-R-であり、そしてDは独立して-OH-, -SH-, -SO₃⁻、-OSO₃⁻、-CO₂⁻、-PO₃⁻²、-O-PO₃⁻²、-NH₂-, -NH₃⁺、-N⁺H₂R₄-, -N⁺HR₄R₄または-N⁺R₄R₄であり、そしてmは0~30であり、nは0~30であり、そしてmおよびnの合計は2~30であり、ここでR₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、およびR₇の各々は独立してC₁~10アルキルであり、そしてArは独立してC₆~10アリールである]。

【0005】本発明の他の面は下記の式の化合物およびそれらの対イオン塩よりなる群により特徴づけられる：F(-X)_n(-Y-Z)_m。

【式中、Fはフルエレン核であり、各々のXは独立して-CO₂⁻、-SO₃⁻、-OH、-SH、-PO₃⁻²、-O-PO₃⁻²、-NH₂、-NH₃⁺、-N⁺H₂R₄、-N⁺HR₄R₄、または-N⁺R₄R₄であり、各々のYは-A-B-であり、ここでAは独立して-CH₂-, -O-, -S-, -NH-CO-NH-, または-NH-CO-であり、そしてBは独立して-R₄-O-[Si(CH₃)₂-O-] 1~100、C₁~1000アルキル、C₇~60アルキルアリール、C₇~60アリールアルキル、(C₁~30アルキルエーテル) 1~100、(C₇~60アルキルアリールエーテル) 1~100、(C₇~60アリールアルキルエーテル) 1~100、(C₁~50アルキルエステル) 1~100、(C₇~60アリールエステル) 1~100、(C₈~70アルキルアリールエステル) 1~100、(C₈~70アリールアルキルエステル) 1~100、(C₁~50アルキルウレタン) 1~100、(C₁₀~80アルキルアリールウレタン) 1~100、(C₁₀~80アリールアルキルウレタン) 1~100、(C₅~50アルキルウレア) 1~100、(C₁₀~80アルキルアリールウレア) 1~100、(C₁₀~80アリールアルキルウレア) 1~100、(C₂~30アルキルアミド) 1~100、(C₇~60アリールアミド) 1~100、(C₈~70アルキルアリールアミド) 1~100、(C₈~70アリールアルキルアミド) 1~100、(無水C₂~30アルキル) 1~100、(無水C₂~60アルキルアリール) 1~100、

1~100、(無水C₃~₆₀アリールアルキル) 1~100、
 (炭酸C₂~₃₀アルキル) 1~100、(炭酸C₃~₆₀アルキ
 ルアリール) 1~100、(炭酸C₃~₆₀アリールアルキ
 ル) 1~100、(C₄~₇₀アルキルウレタンエーテル)
 1~100、(C₁₀~₁₀₀アルキルアリールウレタンエーテ
 ル) 1~100、(C₁₀~₁₀₀アリールアルキルウレタンエ
 ーテル) 1~100、(C₄~₇₀アルキルウレタンエステ
 ル) 1~100、(C₁₀~₁₀₀アルキルアリールウレタンエ
 ステル) 1~100、または(C₁₀~₁₀₀アリールアルキル
 ウレタンエステル) 1~100であり、各々のZは-C-D
 であり、ここでCは独立して-R-、-R-Ar-、-
 Ar-、または-Ar-Rであり、そしてDは独立して
 -OH、-SH、-SO₃⁻、-OSO₃⁻、-CO₂⁻、-
 PO₃⁻²、-O-PO₃⁻²、-NH₂、-NH₃⁺、-N⁺H
 R₁'、-N⁺HR₁' R₂'、または-N⁺R₁' R₂' R
 'であり、そしてmは0~30であり、nは1~30
 であり、そしてmおよびnの合計は2~30であり、こ
 こでR、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、
 R₉'、およびR₁₀'の各々は独立してC₁~₂₀アルキル
 であり、そしてArは独立してC₆~₁₀アリールであ
 る]。

【0006】本発明によれば、生物学的に適合性のある
 物質および下記の式：

F(-X)_m(-Y-Z)_n

[式中、Fはフルエレン核であり、各々のXは独立して
 -CO₂⁻、-SO₃⁻、-SH、-OH、-PO₃⁻²、-
 NH₂、-NH₃⁺、-N⁺H₂R₁、-N⁺HR₁R₂、また
 は-N⁺R₁R₂R₃であり、各々のYは-A-B-であ
 り、ここでAは独立して-CH₂-、-O-、-NH
 -、-S-、-O-CO-、-O-CO-O-、-O-
 CO-NH-、-NH-CO-NH-、または-NH-
 CO-であり、そしてBは独立して-R₄-O-[Si
 (CH₃)₂-O-] 1~100、C₁~₂₀₀₀アルキル(2価
 の基)、C₇~₆₀アルキルアリール(2価の基)、C
 7~₆₀アリールアルキル(2価の基)、(C₁~₃₀アルキ
 ルエーテル) 1~100、(C₇~₆₀アルキルアリールエー
 テル) 1~100、(C₇~₆₀アリールアルキルエーテル)
 1~100、(C₂~₅₀アルキルエステル) 1~100、(C
 7~₆₀アリールエステル) 1~100、(C₈~₇₀アルキルア
 リールエステル) 1~100、(C₈~₇₀アリールアルキル
 エステル) 1~100、(C₄~₅₀アルキルウレタン)
 1~100、(C₁₀~₁₀₀アルキルアリールウレタ
 ン) 1~100、(C₁₀~₁₀₀アリールアルキルウレタン)
 1~100、(C₅~₅₀アルキルウレア) 1~100、(C
 10~₁₀₀アルキルアリールウレア) 1~100、(C₁₀~₁₀₀ア
 リールアルキルウレア) 1~100、(C₂~₅₀アルキルア
 ミド) 1~100、(C₇~₆₀アリールアミド) 1~100、
 (C₈~₇₀アルキルアリールアミド) 1~100、(C₈~₇₀
 アリールアルキルアミド) 1~100、(無水C₃~₃₀アル
 キル) 1~100、(無水C₃~₆₀アルキルアリール)

10

20

30

40

50

1~100、(無水C₃~₆₀アリールアルキル) 1~100、
 (炭酸C₂~₃₀アルキル) 1~100、(炭酸C₃~₆₀アルキ
 ルアリール) 1~100、(炭酸C₃~₆₀アリールアルキ
 ル) 1~100、(C₄~₇₀アルキルウレタンエーテル)
 1~100、(C₁₀~₁₀₀アルキルアリールウレタンエーテ
 ル) 1~100、(C₁₀~₁₀₀アリールアルキルウレタンエ
 ーテル) 1~100、(C₄~₇₀アルキルウレタンエステ
 ル) 1~100、(C₁₀~₁₀₀アルキルアリールウレタンエ
 ステル) 1~100、または(C₁₀~₁₀₀アリールアルキル
 ウレタンエステル) 1~100であり、各々のZは-C-D
 であり、ここでCは独立して-R-、-R-Ar-、-
 Ar-、または-Ar-Rであり、そしてDは独立し
 て-H、-OH、-SH、-SO₃⁻、-OSO₃⁻、-C
 O₂⁻、-PO₃⁻²、-O-PO₃⁻²、-NH₂、-N
 H₃⁺、-N⁺H₂R₁'、-N⁺HR₁' R₂'、または-N
 'R₁' R₂' R₃'であり、そしてmは0~30(たとえ
 ば、1~16、または1~12)であり、nは0~30
 (たとえば、0~16、または0~12)であり、そし
 てmおよびnの合計は2~30(たとえば、4~16、
 または6~12)であり、ここでR、R₁、R₂、R₃、
 R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉'、R₁₀'、およびR₁₁'の各
 々は独立してC₁~₂₀アルキルであり、そしてArは独
 立してC₆~₁₀アリールである]の化合物を含んでなる
 組成物を提供することもできる。

【0007】「生物学的に適合性のある物質」により意
 味されるものは、毒性を有しておらずかつ人間の体によ
 り摂取されるかまたは他の方法で人体と接触する意図の
 ある水以外の物質、たとえば製剤(薬物またはビタミン)
 製品、化粧品、スキンケア製品、食料製品、または
 タバコ中に含まれる物質である。本発明の組成物の例
 には遊離基捕捉用フルエレン誘導体および賦形剤を含有
 する製剤製品、および内部に共役または非共役状態で分
 散されている遊離基捕捉用フルエレン誘導体を有するタ
 バコフィルターである。

【0008】「フルエレン核」により意味されるものは
 本質的にはたとえばC₆₀、C₆₀H₂、C₆₁、C₆₂、
 C₇₁、C₇₂、C₆₀O₂、C₆₀N₂、C₆₁O₂、C₆₂O₂、C
 70O₂、C₇₁O₂、C₇₂O₂、C₇₀N₂、C₇₁、C₇₂O₂、
 C₇₂、C₇₂O₂、C₆₂、C₆₂O₂、C₆₄、C₆₄O₂、
 C₆₂、C₆₂O₂、などの炭素原子からなるケージ化され
 た分子であり、ここでxは1~20(たとえば1~8)
 である。

【0009】C₆₀O₂(OH)₂はC₆₀O₂がそこに結合
 されたヒドロキシル基を有するフルエレン核であるフル
 エレン誘導体の例である。他方では、C₆₀O₂(NR
 R')₂はC₆₀H₂がフルエレンケージである例であ
 る。

【0010】多くの前記部分の構造は以下に各々の部分
 の次にある括弧対の中に示されている：アルキルエーテ
 ル(-R-O-)、アルキルアリールエーテル(-R-

Ar-O-), アリールアルキルエーテル (-Ar-R-O-), アルキルエステル (-R-O-CO-, -R-CO-O-, -R₁-CO-O-R₂-O-CO-, または -R₁-O-CO-R₂-CO-O-), アリールエステル (-Ar-O-CO-, -Ar-CO-O-, -Ar₁-CO-O-Ar₂-O-CO-, または -Ar₁-O-CO-Ar₂-CO-O-), アルキルアリールエステル (-R-Ar-O-CO-または -R-Ar-CO-O-), アリールアルキルエステル (-Ar-R-O-CO-または -Ar-R-CO-O-), アルキルウレタン (-R₁-O-CO-NH-R₂-NH-CO-O-), アルキルアリールウレタン (-R₁-Ar-O-CO-NH-R₂-NH-CO-O-, -R-Ar₁-O-CO-NH-Ar₂-NH-CO-O-, または -R₁-O-CO-NH-Ar-R₂-Ar-NH-CO-O-), アリールアルキルウレタン (-Ar-R₁-O-CO-NH-R₂-NH-CO-O-, -Ar₁-R-O-CO-NH-Ar₂-NH-CO-O-, または -Ar₁-O-CO-NH-Ar₂-R-Ar₂-NH-CO-O-), アルキルウレア (-R₁-NH-CO-NH-R₂-NH-CO-NH-), アルキルアリールウレア (-R₁-Ar-NH-CO-NH-R₂-NH-CO-NH-, -R-Ar₁-NH-CO-NH-Ar₂-NH-CO-NH-, または -R₁-NH-CO-NH-Ar-R₂-Ar-NH-CO-NH-), アリールアルキルウレア (-Ar-R₁-NH-CO-NH-R₂-NH-CO-NH-, -Ar₁-R-NH-CO-NH-Ar₂-NH-CO-NH-, または -Ar₁-NH-CO-NH-Ar₂-R-Ar₂-NH-CO-NH-), アルキルアミド (-R-NH-CO-, -R-CO-NH-, -R₁-CO-NH-R₂-NH-CO-, または -R₁-NH-CO-R₂-CO-NH-), アリールアミド (-Ar-NH-CO-, -Ar-CO-NH-, -Ar₁-CO-NH-Ar₂-NH-CO-, または -Ar₁-NH-CO-Ar₂-CO-NH-), アルキルアリールアミド (-R-Ar-NH-CO-, -R-CO-NH-Ar-NH-CO-, または -R-NH-CO-Ar-CO-NH-), アリールアルキルアミド (-Ar-R-NH-CO-, -Ar-CO-NH-R-NH-CO-, または -Ar-NH-CO-R-CO-NH-), 無水アルキル (-R-CO-O-CO-), 無水アルキルアリール (-R-Ar-CO-O-CO-または -R-CO-O-CO-Ar-CO-O-CO-), 無水アリールアルキル (-Ar-R-CO-O-CO-または -Ar-CO-O-CO-R-CO-O-CO-), 炭酸アルキル (-R-O-CO-O-), 炭酸アルキルアリール (-R-Ar-O-CO-O-または -R-O-CO-O-Ar-O-CO-O-), 炭酸アリールアルキル (-Ar-R-O-CO-O-または -Ar-O-CO-O-R-O-CO-O-

-), アルキルウレタンエーテル (-R₁-O-R₂-O-CO-NH-R₃-NH-CO-O-), アルキルアリールウレタンエーテル (-R₁-O-R₂-Ar-O-CO-NH-R₃-NH-CO-O-, -R₁-O-R₂-Ar₁-O-CO-NH-Ar₂-NH-CO-O-, または -R₁-O-R₂-O-CO-NH-Ar-R₃-Ar-NH-CO-O-), アリールアルキルウレタンエーテル (-Ar-R₁-O-R₂-O-CO-NH-R₃-NH-CO-O-または -Ar₁-R₁-O-R₂-O-CO-NH-Ar₂-NH-CO-O-), アルキルウレタンエステル (-R₁-O-CO-R₂-O-CO-NH-R₃-NH-CO-O-または -R₁-CO-O-R₂-O-CO-NH-R₃-NH-CO-O-), アルキルアリールウレタンエステル (-R₁-Ar-O-CO-R₂-O-CO-NH-R₃-NH-CO-O-, -R₁-Ar-CO-O-R₂-O-CO-NH-R₃-NH-CO-O-, -R₁-Ar₁-O-CO-R₂-O-CO-NH-Ar₂-NH-CO-O-, -R₁-Ar-CO-O-R₂-O-CO-NH-Ar₂-NH-CO-O-, -R₁-Ar-CO-O-R₂-O-CO-NH-Ar-R₃-Ar-NH-CO-O-, または -R₁-CO-O-R₂-O-CO-NH-Ar-R₃-Ar-NH-CO-O-), およびアリールアルキルウレタンエステル (-Ar-R₁-O-CO-R₂-O-CO-NH-R₃-NH-CO-O-, -Ar-R₁-CO-O-R₂-O-CO-NH-R₃-NH-CO-O-, -Ar₁-R₁-O-CO-R₂-O-CO-NH-Ar₂-NH-CO-O-または -Ar₁-R₁-CO-O-R₂-O-CO-NH-Ar₂-NH-CO-O-). ここで使用されている記号R, R₁, R₂, R₃およびArは本明細書中の他のところで使用されている同じ記号と必ずしも同じ炭素数を有していなくてよいことに注意されたい。

【0011】本明細書中に記載されているフルエレン誘導体を使用して以下の実施例18に示されているのと同様のまたは同様な方法で患者の血液中で遊離基を検出することができる。または、そのようなフルエレン誘導体をタバコフィルター中で遊離基捕捉剤 (free radical-scavenging agent) としてもしくは気相反応性遊離基、とくにタバコの葉の燃焼により生成するたとえば・NOおよび・NO₂などのNO_x遊離基を吸収するためにタバコに取り付けられる装置の中で使用することもできる。それらは食料製品中の酸化防止添加剤として、ビタミンC用の基質として、スキンケアローションおよび化粧品中の変性防止剤として使用することもできる。臨床的用途には、虚血再灌流外傷における遊離基の減少; 急性膵臓炎、種々の癌 (たとえば、胃癌、肺癌、または卵巣癌)、ならびに他の遊離基関連疾病、たとえば糖尿病および神経変性疾病 (たとえばアルツハイマー病、パーキンソン病、および両性外側脊髄硬化症) により誘発される組織損傷および細胞損傷の抑制; (たとえばアテロー

ム硬化症および再狭窄における) 癌細胞および円滑筋細胞の増殖抑制が包含される。実際に、外傷および疾病はますます遊離基一介在障害に関連していることが見いだされている。

【0012】したがって、本発明の範囲内には、(1) 高水準の遊離基と関連する障害または疾病を処置するための遊離基捕捉剤として用いるためにここに記載されているフルエレン誘導体のいずれかを含有する薬学的組成物、および(2) そのような障害または疾病の処置用の薬品を製造するための遊離基捕捉剤(ここに記載されてい

る)を含有する薬学的組成物の使用が含まれる。
【0013】本発明の薬学的組成物の投与量は、投与方法、患者の年齢および体重ならびに処置しようとする患者の状態に依存して変化し、そして最終的には担当医師または獣医により決められる。調合物は簡便には単位投与量形であり、そして医薬技術において既知の方法のいずれかにより製造することができる。すべての方法は、活性成分(類)を1種またはそれ以上の補助成分を構成する担体と一緒にする工程を含む。一般的には、活性成分を微粉状固体担体と均一かつ緊密に配合し、そして次に錠剤のばあいのように必要に応じて生成物を所望の形および寸法に形成することにより錠剤または散剤用の調合物は製造される。

【0014】本発明の他の特徴または利点は以下の図面、いくつかの実施態様の詳細な説明および特許請求の範囲から明白になるであろう。

【0015】

【発明の実施の形態】ここに記載されているいくつかの遊離基捕捉用フルエレン誘導体を合成するための種々の方法を以下に記載する。

【0016】水溶性のポリヒドロキシル化されたフルエレン誘導体、 $C_{60}(OH)_x$ 、またはポリオキシヒドロキシル化されたフルエレン誘導体、 $C_{60}O_x(OH)_y$ 、を以下の6種の方法の1つにより製造することができる：

(a) フルエレンール-1は、オルガノカルボン酸(RCO_2H)の存在下での周囲温度における純粋な C_{60} または C_{70} (84%)および C_{70} (16%)の混合物のいずれかのフルエレンとテトラフルオロホウ酸ニトロニウムとの反応生成物の加水分解から製造することができる(チャン(Chiang)ら、米国特許5,177,248;チャン(Chiang)ら、米国特許5,294,732;およびチャン(Chiang)ら、J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 10154;チャン(Chiang)ら、J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 5453)。フルエレンール-1の構造は $C_{60}O_x(OH)_y$ からなることにより特徴づけられており、ここで平均して $x < 5$ でありそして $y = 18$ である。

【0017】(b) フルエレンール-2は、純粋な C_{60} または C_{60} (85%)および C_{70} (16%)の混合物のいずれかのフルエレンと三酸化硫黄(30%)の硫酸中

溶液との反応生成物の加水分解により合成することができる(チャン(Chiang)ら、J. Org. Chem. 1994, 59, 3960参照)。フルエレンール-2の構造は $C_{60}(OH)_y$ からなることにより特徴づけられており、ここで平均して $y = 12$ である。

【0018】(c) フルエレンール-3は、フルエレンと濃 H_2SO_4 、濃 HNO_3 および水の混合物との90℃における反応または発煙硫酸($H_2SO_4-SO_3$)、 KNO_3 および水の混合物との反応により製造することができる。(チャン(Chiang)ら、米国特許5,177,248;チャン(Chiang)ら、米国特許5,294,732;Chiang他、J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 1791;チャン(Chiang)ら、Mat. Res. Soc. Symp. Proc. 1992, 247参照。フルエレンール-3の構造は $C_{60}O_x(OH)_y$ からなることにより特徴づけられており、ここで平均して $x < 5$ でありそして $y = 15$ である。

【0019】(d) フルエレンール-4は、触媒量の水酸化テトラブチルアンモニウムおよび酸素(空气中)の存在下でのベンゼンまたはトルエンのいずれかに溶解されたフルエレンと水性水酸化ナトリウムとの反応により合成することができる(リ(Li)ら、J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 1784参照。フルエレンール-4の構造は平均して1個の C_{60} 、ケージ当たり26個のヒドロキシ基を有するポリヒドロキシル化された C_{60} フルエレン誘導体からなることにより特徴づけられている。

【0020】(e) フルエレンール-5は、ベンゼンまたはトルエンのいずれかに溶解されたフルエレンと気体状二酸化窒素との反応およびその後の水性 $NaOH$ を用いて生じた生成物の加水分解により製造することができる(刊行物、チャン(Chiang)ら、テトラヒドロソルブ(THF)中でのフルエレンの反応、"イフィシヤント オン-フラスク シンサシス オブ ウォーター-ソルブル [60]フルエレンールズ(Efficient Onw-Flask Synthesis of Water-soluble [60]Fullerenols)"参照)。気体状二酸化窒素は $NaNO_2$ を水性 H_2SO_4 中で空気存在下で $FeSO_4$ と反応させるか(ロイ(Roy)ら、J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 275)または $NaNO_2$ を濃 HNO_3 と反応させることにより発生させることができる。前者の方法は1個の C_{60} 当たり6~8個のニトロおよび7~12個のヒドロキシ基を含むニトロフルエレンールを生成する。これらの生成物の加水分解が1個の C_{60} 当たり13~20個のヒドロキシ基を有するフルエレンールを生ずる。後者の方法はFAB質量分光計により同定して1個の C_{60} 当たり20個程度の最大ヒドロキシ基数を有する水溶性のフルエレンールをうる。

【0021】(f) フルエレンール-6は、フルエレンと過剰の BH_3 -テトラヒドロフラン(THF)錯体との反応およびその後の水酸化ナトリウム/過酸化水素または水酸化ナトリウムを用いる加水分解により合成することができる(シュナイダー(Schneider)ら、J. Chem.

Soc., Chem. Commun. 1994, 463参照)。

【0022】ポリアミノヒドロキシル化されたフルエレン誘導体、 $C_{60}(OH)_x$ 、 $(NH_2)_x$ 、またはポリオキシアミノヒドロキシル化されたフルエレン誘導体、 $C_{60}O_x(OH)_y(NH_2)_z$ 、はオルガノカルボアミド($RCONH_2$)の存在下での周囲温度における純粋な C_{60} 、または C_{60} (84%)および C_{70} (16%)の混合物のいずれかのフルエレンとテトラフルオロホウ酸ニトロニウムとの反応生成物の加水分解から製造することができる(チャン(Chiang)ら、米国特許5,177,248; 10 およびチャン(Chiang)ら、米国特許5,294,732参照)。

【0023】ジアルキルまたはジアリールメタノー架橋結合されたフルエレン誘導体、 $C_{60}(R)_2$ 、または $C_{60}(-C_6H_4-R)_2$ 、を下記の3種の方法の1つにより製造することができる:

(a) ジアルキルまたはジアリールメタノー架橋結合されたフルエレン誘導体 $C_{60}(R)_2$ 、または $C_{60}(-C_6H_4-R)_2$ は、 C_{60} フルエレンとジアゾアルカンまたはジフェニルジアゾメタン誘導体との反応により、 C_{60} に対する官能化されたまたは官能化されていないジフェニルメタンのモノ付加(mono-addition)を与えることで製造することができる(スズキ(Suzuki)ら、Science 1991, 254, 1186; およびアイザクス(Isaacs)ら、Helv. Chim. Acta 1993, 76, 1231参照)。

【0024】(b) ジアルキルメタノー架橋結合されたフルエレン誘導体 $C_{60}(R)_2$ は、 C_{60} フルエレンとプロモマロン酸ジエチルエステルおよび水素化ナトリウムとの反応により C_{60} に対するマロン酸ジエチルエステルのモノ付加を与えることで製造することができる(ポーラス(Paulus)ら、Acta Cryst. 1995, C51, 143参照)。

【0025】(c) アルキルメタノー架橋結合されたフルエレン誘導体 $C_{60}(R)_2$ は、 C_{60} フルエレンと1-(4-メトキシフェニル)-1-(トリメチルシリルオキシ)エチレンとの反応により対応する $C_{60}(COC_6H_4OMe)_2$ の生成物を与えることで製造することができる。(シュー(Shu)ら、J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 367参照)。

【0026】ポリアルキルフルエレン誘導体、 $C_{60}(R)_x$ 、を以下の2種の方法のうちの1つにより製造することができる:

(a) ポリアルキルフルエレン誘導体は、フルエレンと有機アルキル遊離基($R\cdot$)との反応により、 $x=1$ ないし少なくとも15である $C_{60}(R)_x$ の生成物を与えることで製造することができる。(クルジック(Krusic)ら、Science 1991, 254, 1183参照)。

【0027】(b) ポリアルキルフルエレン誘導体はフルエレンと有機アルキルリチウムまたはアルキルグリニャール試薬(R^-)との反応およびその後生じた中間体とハロゲン化アルキルとの反応により、 $x=1\sim30$ で

ある $C_{60}(R)_x$ の生成物を与えることで合成することができる。(ウドゥル(Wudl)ら、ACS Symp. Ser. 1992, 481, 1613参照)。

【0028】ポリアルキルアミノフルエレン誘導体、 $C_{60}H_x(NRR')_y$ 、は、周囲温度における2日間にわたるフルエレンとアルキルアミンとの反応により、対応する $x=6$ である $C_{60}H_x(NRR')_y$ の生成物を与えることで合成することができる(ハーシュ(Hirsch)ら、Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991, 30, 1309参照)。

【0029】 x が1~7であるモノシクロアルキル、モノシクロアリール、ポリシクロアルキル、またはポリシクロアリールフルエレン誘導体、 $C_{60}(\text{シクロ}-R)_x$ または $C_{60}(\text{シクロ}-Ar)_x$ 、を以下の4種の方法のうちの1つにより合成することができる:

(a) モノシクロアリールおよびポリシクロアリールフルエレン誘導体は、フルエレンとベンゼンとの反応により、 $x=1\sim4$ である $C_{60}(C_6H_4)_x$ の生成物を与えることで製造することができる。(ホウク(Hoke)ら、J. Org. Chem. 1992, 57, 5069; およびツダ(Tsuda)ら、Chem. Lett. 1992, 2333参照)。

【0030】(b) モノシクロアルキルおよびポリシクロアルキルフルエレン誘導体は、[2+2]光環状付加(photocycloaddition)によるフルエレンとエノンとの反応により、1~7個のエノン付加物からなる対応するフルエレン生成物を与えることで合成することができる。(ウィルソン(Wilson)ら、J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 8495参照)。

【0031】(c) モノシクロアリールおよびジシクロアリールフルエレン誘導体は、[2+4]環状付加(cycloaddition)によるフルエレンと α -キノジメタンとの反応により、 $x=1$ または2である $C_{60}(-CH_2C_6H_4CH_2-)_x$ の生成物を与えることで合成された(ベリック(Belik)ら、Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 78参照)。

【0032】(d) モノシクロアルキルフルエレン誘導体は、[2+3]環状付加による C_{60} フルエレンと7-アルキリデン-2,3-ジアザビシクロヘプテンとの反応により、フルエレンの対応するメチレン-シクロペンタンモノ付加物、 $C_{60}(\text{シクロペンテン}-CH_2-)_x$ を与えることで合成することができる(プラトー(Prato)ら、J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 1594参照)。

【0033】重合体状の鎖で置換されている遊離基捕捉用のフルエレン誘導体は、各々の鎖の結合部(connecting junction)における官能性前駆物質の反応を含む一工程または多工程のいずれかの合成法により製造することができる。たとえば、エステル結合部($-O-CO-$)は触媒量のルイス酸の存在下で有機アルコールを有機酸塩化物または有機酸と反応させることにより達成される。ウレタン結合部($-O-CO-NH-$)は有機アルコールをイソシアン化された有機化合物と反応させるこ

とにより達成される。ウレア結合部(—NH—CO—NH—)は有機アミンをイソシアニ化された有機化合物と反応させることにより達成される。アミド(—NH—CO—)結合部は触媒量のルイス酸の存在下で有機アミンを有機酸塩化物または有機酸と反応させることにより達成される。カーボネート結合部(—O—CO—O—)はトリエチルアミンの存在下で有機アルコールをホスゲン(CI—CO—CI)と反応させることにより達成される。無水物結合部(—CO—O—CO—)はトリエチルアミンの存在下で有機酸を有機酸塩化物と反応させることにより達成される。アルキル類(アルカン類、官能性アルカン類、および官能性ポリオレフィン類)、エーテル類(官能性アルキルエーテル、官能性アリールエーテル、官能性アルキルアリールエーテル、および官能性アリールアルキルエーテル)、チオエーテル類(官能性アルキルチオエーテル、官能性アリールチオエーテル、官能性アルキルアリールチオエーテル、および官能性アリールアルキルチオエーテル)などの他の前駆物質、ならびに官能性ポリ(ジアルキルシリコンオキシド)は商業的に入手可能である。

【0034】共通のフルエレンケージ上に化学的に結合されている混合置換基を含有するフルエレン誘導体は、実施例1～19に記載されている方法のうちの1つにしたがい第一群の置換基を導入し、生じたフルエレン誘導体を単離し、必要ならば特定の官能基を保護し、ついで実施例1～19に記載されている方法のうちの1つにしたがい第二群の置換基を導入することにより、段階的方法で合成することができる。一例として、ポリ(ナトリウムスルホニルブチル化)フルエレン、 $C_{60}(CH_2CH_2CH_2CH_2SO_3Na)$ は実施例9に記載されている方法にしたがい合成される。ついで、それらを実施例1、5、および6に記載されている方法ならびに前記の方法(a)～(c)のうちの1つによりヒドロキシル化し、対応する混合官能性フルエレン $C_{60}(CH_2CH_2CH_2CH_2SO_3Na)$ 、(OH)、をうることができる。さらに、ヒドロキシ基からウレタン基への転化は、イソシアニ化された有機物、OCN—B—C—D(B、C、およびDはそれぞれ「課題を解決するための手段」の節に指定されている部分のいずれかである)を用いてそれらを処置することにより行うことができ、フルエレン誘導体、 $C_{60}(CH_2CH_2CH_2CH_2SO_3Na)$ 、(O—CO—NH—B—C—D)、をうることができる。

【0035】以下の実施例1～19は遊離基を捕獲することができるフルエレン誘導体を製造するための他の合成方法を提供するものである。他方、実施例20～22はそのようなフルエレンをもとにした化合物の用途をいくつか示している。

【0036】さらに詳細な説明をするまでもなく、当技術の専門家はここにある記載をもとにして本発明をその最大程度まで利用できると考える。したがって、下記の

個々の実施例は単なる説明のためのものであり、開示の残りを何らかの方法で限定するものではない。前記で引用された全ての刊行物は引用することにより本発明の内容となる。

【0037】

【実施例】

実施例1：水溶性のポリヒドロキシル化フルエレン誘導体 $C_{60}(OH)$ 、(フルエレノール-7)の合成

反応フラスコ(100ml)に、トルエン(50ml)中に溶解された純粋な C_{60} または C_{60} および C_{70} の混合物状のいずれかのフルエレン(1.0g)ならびに過硫酸アンモニウム($(NH_4)_2S_2O_8$, 2.0g)、塩化テトラブチルアンモニウム(300mg)または塩化トリカプリリルメチルアンモニウム(アリコート336、0.6g)、二塩基性磷酸ナトリウム(Na_2HPO_4 , 2.0g)、および蒸留水(20ml)を含有する水溶液を充填した。溶液混合物に N_2 を10分間流し、その後、80℃で4～16時間加熱した。加熱時間中に、溶液の色がトルエン層から水層に徐々に移って中間体として部分的に懸濁された褐色固体となったことが観察された。反応の終了時に、生じた混合物をメタノール(60ml)に加えて褐色固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。次にそれをメタノールおよび H_2O の混合物(3:1、各回とも30ml)で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥し、ポリヒドロキシル化されたフルエレン誘導体 $C_{60}(OH)$ の褐色固体(850～950mg、フルエレノール-7)をえた。 C_{60} ケージに対するヒドロキシ付加数は加熱時間の増加により増加した。水中でのフルエレノール-7の溶解度はヒドロキシ付加数の増加にともない増加した。一般的には、12個より少ないヒドロキシ基を有するフルエレノールはジメチルホルムアミド(DMF)中でかなりの溶解度を有する。さらに、フルエレノール-7の精製は H_2O —DMF溶液中でドエックス(Dowex)イオン交換樹脂充填カラムを通してフルエレノール-7を急速に濾過することにより行なった。フルエレノール-7の赤外線データは次に示すとおりである：IR ν_{max} (KBr) 3450(b r, OH)、1615、1403、1107および578 cm^{-1} 。

【0038】実施例2：水溶性のポリヒドロキシル化フルエレン誘導体 $C_{60}(OH)$ 、(フルエレノール-8)の合成

反応フラスコ(100ml)に、トルエン(50ml)中に溶解された純粋な C_{60} または C_{60} および C_{70} の混合物状のいずれかのフルエレン(1.0g)ならびに硫酸鉄(II)($FeSO_4$, 1.8g)、過酸化水素(H_2O 中30%、10ml)、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム(500mg)のようなアニオン性表面活性剤および蒸留水(20ml)を含有する水溶液を充填した。溶液混合物に N_2 を10分間流し、その後、80℃

で4~16時間加熱した。加熱時間中に、溶液の色がトルエン層から水層に徐々に移って、中間体として部分的に懸濁された褐色固体となったことが観察された。反応終了時に、生じた混合物をメタノール(60ml)に加えて褐色固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。ついでそれをメタノールおよびH₂Oの混合物(3:1、各回とも30ml)で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥し、ポリヒドロキシル化されたフルエレン誘導体C₆₀(OH)₁₂の褐色固体(900mg、フルエレンール-8)をえた。C₆₀ケージに対するヒドロキシ付加数は加熱時間の増加により増加した。水中でのフルエレンール-8の溶解度はヒドロキシ付加数の増加にともない増加した。一般的には、12個より少ないヒドロキシ基を有するフルエレンールはDMF中でかなりの溶解度を有する。さらに、フルエレンール-8の精製はH₂O-DMF溶液中中でドエックスイオン交換樹脂充填カラムを通してフルエレンール-8を急速に濾過することにより行なった。フルエレンール-8の赤外線データは次に示すとおりである: IR ν_{max} (KBr) 3450 (br, OH)、1610、1397、1110および598 cm⁻¹。

【0039】**実施例3**: 水-相容性のポリヒドロキシル化フルエレン誘導体C₆₀(OH)₁₂またはC₆₀(OH)₁₀(フルエレンール-9)の合成

反応フラスコ(50ml)に、ヘキサブromo-C₆₀フルエレン(500mg)(ビルケット(Birkett)ら、Nature 1992, 357, 479参照)、ヘキサクロロ-C₆₀フルエレン(500mg)(ビルケット(Birkett)ら、J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 1230参照)、またはオクタブromo-C₆₀フルエレン(500mg)(ビルケット(Birkett)ら、Nature 1992, 357, 479参照)およびDMF(20ml)を充填した。溶液混合物にN₂を10分間流した。ついで、それを水酸化テトラメチルアンモニウム五水塩(ハロゲン化フルエレン中のハロゲン原子の1.1当量)または他の水酸化テトラアルキルアンモニウム(ハロゲン化フルエレン中のハロゲン原子の1.1当量、40%水溶液)に加え、70℃で2~5時間攪拌した。反応終了時に、生じた溶液を濃縮し、メタノール(50ml)に加えて褐色固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。ついで、それをメタノール(各回とも20ml)で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥して対応するヘキサヒドロキシル化されたC₆₀(OH)₁₂、またはオクタヒドロキシル化されたC₆₀(OH)₁₀、フルエレン誘導体(350mg、フルエレンール-9)をえた。C₆₀(OH)₁₂およびC₆₀(OH)₁₀のフルエレンール類はDMF中でかなりの溶解度を有する。

【0040】**実施例4**: 水溶性のポリヒドロキシル化フルエレン誘導体C₆₀(OH)₁₂(フルエレンール-10)の合成

反応フラスコ(50ml)に、テトラコサブromo-C₆₀フルエレン(500mg)(テッベ(Tebbe)ら、Scinence 1992, 256, 822参照)およびDMF(20ml)を充填した。溶液混合物にN₂を10分間流した。ついで、それを水酸化テトラメチルアンモニウム五水塩(テトラコサブromo-C₆₀フルエレン中のハロゲン原子の1.1当量)または他の水酸化テトラアルキルアンモニウム(テトラコサブromo-C₆₀フルエレン中のハロゲン原子の1.1当量、40%水溶液)に加え、70℃で2~5時間攪拌した。反応の終了時に、生じた溶液を濃縮し、メタノール(50ml)に加えて褐色固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。次にそれをメタノール(各回とも20ml)で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥して対応するテトラコサヒドロキシル化されたC₆₀(OH)₄₄、フルエレン誘導体(330mg、フルエレンール-10)をえた。

【0041】**実施例5**: 水溶性のポリヒドロキシル化フルエレン誘導体C₆₀(OH)₁₂(フルエレンール-11)の合成

反応フラスコ(100ml)に、フルエレンール-2(1.0g)またはフルエレンール-9(1.0g)、DMF(40ml)および過酸化水素(H₂O中30%、20ml)を充填した。溶液にN₂を10分間流し、その後、紫外線照射(254nm)を5~24時間行なった。照射時間中に、溶液の色は褐色からわずかに退色したことが観察された。反応終了時に、生じた混合物をテトラヒドロフランおよびジエチルエーテルの1:1混合物(60ml)に加えて淡褐色の固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。ついで、それをTHFおよびジエチルエーテルの2:1混合物(各回とも30ml)で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥して水溶性のポリヒドロキシル化されたフルエレン誘導体C₆₀(OH)₁₂(835mg、C60ケージ当たり15より多いヒドロキシ付加数を有するフルエレンール-11)の褐色固体をえた。C₆₀ケージに対するヒドロキシ付加数はサンプルに対する紫外線照射の時間の増加につれて増加する。フルエレンール-11の赤外線データは次のとおりである: IR ν_{max} (KBr) 3435 (br, OH)、3243 (肩)、1650、1400、1084および577 cm⁻¹。

【0042】**実施例6**: ポリヒドロキシル化フルエレン誘導体(フルエレンール-5)の合成

双首反応フラスコA(50mL)に、1つの首に止め栓が、そして他方の首に連結用の気体発泡管が付いた垂直滴下漏斗を装着した。気体-発泡管は乾燥管(CaCl₂)に連結され、第二の2首反応フラスコBの中に挿入されていた。フラスコBのもう一方の首に水酸化ナトリウム水溶液(2N)を含有するトラップ用フラスコの中に伸びている発泡管と連結されていた。アルカリ性溶液からの水分の逆流を最少にするために、乾燥管(CaCl₂)

1.) を反応フラスコBとトラップ用フラスコの間に設置した。一定の不活性気体 (N_2) 流を滴下漏斗の頂部から出発させて、反応フラスコAおよびBをその順番で通し、トラップ用フラスコ中のアルカリ性溶液の中に流した。滴下漏斗および反応フラスコAにそれぞれ濃 HNO_3 (10 mL) および亜硝酸ナトリウム ($NaNO_2$, 10 g) を流した。反応フラスコB内に C_{60} フルエレン (500 mg) のベンゼン (50 mL, Na 上で乾燥) 溶液を入れた。フラスコB内の C_{60} 溶液中で発泡する不活性気体を毎分5 mLの流速に調節した。フルエレン溶液を反応に先立ち少なくとも5分間脱酸素反応にかけた。濃 HNO_3 溶液を次にフラスコA内の亜硝酸ナトリウム固体中に滴下した。濃 HNO_3 と $NaNO_2$ との接触時に直ちに褐色の煙が発生した。それを N_2 の一定流により運び、フラスコB内の C_{60} 溶液中に発泡させた。15分以内の反応で、 C_{60} の紫色溶液が徐々に橙赤色 (orange-red) に変化した。混合物を周囲温度においてさらに2時間攪拌し、懸濁された固体を有する暗褐赤色 (dark brown-red) の溶液を与えた。反応の終了時に、過剰の二酸化窒素 (NO_2) を N_2 発泡により除去し、トラップ用溶液の中で分解させた。次にベンゼンを生成物溶液から減圧下で蒸発させて暗褐色 (dark brown) の固体を与えた。その固体を無水 n -ヘキサン中に懸濁させ、 n -ヘキサン溶液を遠心分離し、真空中40℃で乾燥してポリニトロフルエレン誘導体、 $C_{60}(NO_2)_n$ (650 mg) の褐色固体を与えた。

【0043】IR ν_{max} (KBr) 1572 [s, ν_{as} (N-O)], 1328 [s, ν_s (N-O)], 1085, 1038, 973, 815 (δ), 760, 733, 696, 545, および466。ポリニトロ化合物はTHF、DMF、 CH_2Cl_2 、 CH_3OH 、およびジメチルスルホキシド (DMSO) などの一般的な有機溶媒中でかなりの溶解度を示す。

【0044】ポリニトロフルエレン誘導体、 $C_{60}(NO_2)_n$ (500 mg) を $NaOH$ (3N, 25 mL) の水溶液に加えた。懸濁液を攪拌し、40℃で4時間加熱した。それを次にゆっくり $MeOH$ (80 mL) に加えて暗褐色の固体を沈澱させた。懸濁された固体を溶液から遠心分離し、メタノール (各回とも15 mL) で3回洗浄し、真空中40℃で乾燥してポリヒドロキシル化されたフルエレン誘導体、 $C_{60}(OH)_n$ (フルエレンオール-5, 430 mg) を与えた。

【0045】ポリニトロフルエレン誘導体の直接的加水分解により、それらをその前の NO_2 との反応から単離せずに下記の如くしてフルエレンオールの一容器合成を行った。(同じ反応規模における) 上記のフルエレンニトロ化反応の終了時に、残存している二酸化窒素 (NO_2) を N_2 発泡により除去し、トラップ用溶液の中で分解させた。次にベンゼンを生成物溶液から減圧下で蒸発させて溶媒を含まない固体を与えた。 $NaOH$ の水溶液

(3N, 25 mL) を加えた。懸濁液を攪拌しそして40℃で4時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した後に、それを $MeOH$ (80 mL) の中にゆっくり注いでフルエレンオールの暗褐色固体を沈澱させた。処理工程の残りはフルエレンオール-5の合成に関して前記したものと同一である。

【0046】化合物 $C_{60}(OH)_n$ の物理的データは以下の通りである: IR ν_{max} (KBr) 3434 (br, s, OH), 1631, 1387, 1065, および472; ^{13}C NMR (THF- d_6 , 帯の最高ピーク) δ 147.4, 146.0, 143.2, 72.0-84.0 (非常に弱い)。MS (FAB, 負のイオン, フラグメンテーション基中の最高イオンピークの質量), m/z 576, 600, 624, 648, 672, 696, 720 (相対強度100), 736 ($n=1$), 753 ($n=2$), 770 ($n=3$), 787 ($n=4$), 804 ($n=5$), 821 ($n=6$), 838 ($n=7$), 855 ($n=8$), 872 ($n=9$), 889 ($n=10$), 906 ($n=11$), 923 ($n=12$), 940 ($n=13$), 957 ($n=14$), 974 ($n=15$), および991 ($n=16$)。

【0047】実施例7: 水溶性のポリ (ナトリウムスルホニルプロキシル化) フルエレン誘導体 $C_{60}(OCH_2CH_2CH_2SO_3Na)_n$ 、またはポリ (ナトリウムスルホニルプロキシル化) フルエレン誘導体 $C_{60}(OCH_2CH_2CH_2SO_3Na)_n$ の合成

反応フラスコ (100 mL) に、分子ふるい (4 Å) 上で乾燥されたフルエレンオール-2またはフルエレンオール-9 (500 mg) のいずれかのDMF (25 mL) 中溶液を充填した。この溶液に Na 金属 (ヒドロキシ基の1.2当量) を加え、そして生じた混合物を5.0時間攪拌してフルエレンオール-2に対しては $C_{60}(ONa)_n$ (平均) およびフルエレンオール-9に対しては $C_{60}(ONa)_n$ 、または $C_{60}(ONa)_n$ の透明な褐色の溶液を変化しやすい反応中間体として与えた。ついで、1,4-ブタンスルトンまたは1,3-プロパンスルトン (1.2当量のヒドロキシ基) を加え、その溶液を周囲温度で4時間攪拌した。反応終了時に、それをメタノール (80 mL) に加えて褐色固体の沈澱を生じさせた。固体沈澱を遠心分離により単離した。ついでそれをメタノール (各回30 mL) で2回洗浄し、真空中40℃で乾燥してそれぞれ使用した1,4-ブタンスルトンまたは1,3-プロパンスルトンに対応する水溶性のポリ (ナトリウムスルホニルプロキシル化)、 $C_{60}(OCH_2CH_2CH_2SO_3Na)_n$ 、またはポリ (ナトリウムスルホニルプロキシル化)、 $C_{60}(OCH_2CH_2CH_2SO_3Na)_n$ 、フルエレン誘導体を与えた。フルエレンオール-9およびヒドロキシ基1個当たり1.2当量のスルトン試薬を試薬として使用するばあいには、正確な化学組

成の C_{10} 、 $(OCH_2-CH_2CH_2CH_2SO_3Na)$ 、または C_{10} 、 $(OCH_2-CH_2CH_2CH_2SO_3Na)$ 、がえられた。

【0048】実施例 8：ポリ（オルガノキシル化）フルエレン誘導体 C_{10} 、 $(-O-B-C-D)_x$ の合成

反応フラスコ（100ml）に、分子ふるい（4Å）上で乾燥されたフルエノール-2またはフルエノール-9（500mg）のいずれかのDMF（25ml）中溶液を充填した。この溶液にNa金属（ヒドロキシ基の1.2当量）を加え、そして生じた混合物を5.0時間 10 攪拌してフルエノール-2に対しては C_{10} 、 $(-ONa)_x$ （平均）およびフルエノール-9に対しては C_{10} 、 $(-ONa)_x$ 、または C_{10} 、 $(-ONa)_x$ の透明な褐色の溶液を変化しやすい反応中間体としてえた。ついでBr-B-C-D、 $CH_3SO_2O-B-C-D$ 、または $CF_3SO_2O-B-C-D$ などの反応性脱離基（ヒドロキシ基の1.2当量）を有する試薬を加え、溶液を70℃において4時間攪拌した。反応終了時に、それをジエチルエーテル（80ml）を加えて褐色固体の沈澱を生じさせた。固体沈澱を遠心分離により単離し、ついでジエチルエーテル（各回30ml）で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥して、対応するポリ（オルガノキシル化された）、 C_{10} 、 $(-O-B-C-D)_x$ 、フルエレン誘導体をえた。フルエノール-9を試薬として使用する反応では、正確な化学組成の C_{10} 、 $(-O-B-C-D)_x$ 、または C_{10} 、 $(-O-B-C-D)_x$ がえられた。アミノ保護基-N(COCH₃)、ヒドロキシ保護基-O-Si(CH₃)、およびチオール保護基-S-CH₂-Arを用いて、 C_{10} 、 $(-O-B-C-D)_x$ で保護基除去反応を行い、対応する-NH₂、-OH、および-SH 30 末端基をうることができる。

【0049】この実験では、BおよびCが組み合せてC、アルキル基を形成し、DはOHである（-N(COCH₃)により保護されている）。しかしながら、B、CおよびD（必要なら、適当に保護されている）はポリ無水物およびポリ炭酸塩を除いて、「課題を解決するための手段」の節にそれらに対して指定された各々の部分のいずれかであってよい。

【0050】実施例 9：水溶性のポリ（ナトリウムスルホニルブチル化）フルエレン誘導体 C_{10} 、 $(CH_2CH_2CH_2CH_2SO_3Na)$ 、またはポリ（ナトリウムスルホニルプロピル化）フルエレン誘導体 C_{10} 、 $(CH_2CH_2CH_2SO_3Na)$ の合成 40

磁気スタラーが備えられた丸底反応フラスコA（100ml）に隔壁を取りつけそしてN₂を流した。それにフルエレン（500mg）、純粋な C_{10} 、またはフルエレン混合物、トルエン（40ml）および1,4-ブタン 50 スルトンまたは1,3-プロパンスルトン（フルエレンの5~20当量）を充填した。その溶液を使用前に分子ふるい（4Å）上で乾燥した。分離されたフラスコBで

は、ジメトキシエタン（DME、10ml、使用前に分子ふるい（4Å）上で乾燥された）中に溶解されたナフタレンをナトリウム（フルエレンの5~20当量）と反応させて、ナフタレンナフタリドの緑色がかった錯体溶液を生成した。このナフタレンナフタリド溶液を次に注射器により反応フラスコAに加えた。混合物を周囲温度でN₂下において4時間攪拌した。反応の終了時に、それをH₂O（2ml）に加えて全ての反応性中間体を捕獲し、生じた溶液をメタノール（60ml）に加えて褐色固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。ついでそれをメタノール（各回20ml）で2回洗浄し、真空中40℃で乾燥して、使用した1,4-ブタン スルトンまたは1,3-プロパンスルトンにそれぞれ 対応する水溶性のポリ（ナトリウムスルホニルブチル化）、 C_{10} 、 $(CH_2CH_2CH_2CH_2SO_3Na)_x$ 、またはポリ（ナトリウムスルホニルプロピル化）、 C_{10} 、 $(CH_2CH_2CH_2SO_3Na)_x$ 、フルエレン誘導体を与えた。xの値は反応で使用されたナフタレンナフタリドの量につれて変化する。ポリ（ナトリウムスルホニルアルキル化）フルエレン誘導体の赤外線データは次のとおりである：IRν_{max}（KBr）1642、1570、1384、1192、1038、797、750、603および534cm⁻¹。

【0051】実施例 10：ポリ（官能性アルキル化された）フルエレン誘導体 C_{10} 、 $(-CH_2-B-C-D)_x$ の合成

磁気スタラーが備えられた丸底反応フラスコA（100ml）に隔壁を取りつけそしてN₂を流した。それにフルエレン（500mg）、純粋な C_{10} 、またはフルエレン混合物、トルエン（40ml）およびCH₃SO₂O-CH₂-B-C-DまたはCF₃SO₂O-CH₂-B-C-D（フルエレンの5~20当量）を充填した。その溶液を使用前に分子ふるい（4Å）上で乾燥した。分離されたフラスコBで、DME（10ml）中に溶解されそして使用前に分子ふるい（4Å）上で乾燥されたナフタレン（フルエレンの5~20当量）をナトリウム（5~20当量のフルエレン）と反応させて、ナフタレンナフタリドの緑色がかった錯体溶液を生成した。ついでこのナフタレンナフタリド溶液を注射器技術により反応フラスコAに加えた。その混合物を周囲温度においてN₂下で4時間攪拌した。反応終了時に、それをH₂O（2ml）に加えて全ての反応性中間体を捕獲し、生じた溶液をメタノール（60ml）に加えて褐色固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。ついでそれをメタノール（各回20ml）で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥してポリ（官能性アルキル化された）フルエレン誘導体 C_{10} 、 $(-CH_2-B-C-D)_x$ をえた。xの値は反応で使用されたナフタレンナフタリドの量につれて変化する。アミノ保護基-N(COCH₃)、ヒドロキシ保護基-O-Si(CH₃)、およびチオール保

護基-S-CH₂-Arを用いて、C₆。(O-B-C-D)₂で保護基除去反応を行い、対応する-NH₂、-OH、および-SH末端基をうることができる。

【0052】この実験では、BおよびCが組み合せてC₆アルキル基を形成し、そしてDはOHである(-N(COCH₃)₂により保護されている)。しかしながら、Bは以下のもののいずれであってもよい:-R-O-[Si(CH₃)₂-O]_{1~100}、C_{1~1000}アルキル、C_{1~10}アリール、C_{7~10}アルキルアリール、C_{7~10}アリールアルキル、(C_{2~10}アルキルエーテル)_{1~100}、(C_{1~10}アリールエーテル)_{1~100}、(C_{7~10}アルキルアリールエーテル)_{1~100}、(C_{7~10}アリールアルキルエーテル)_{1~100}、(C_{1~10}アルキルチオエーテル)_{1~100}、(C_{1~10}アリールチオエーテル)_{1~100}、(C_{7~10}アルキルアリールチオエーテル)_{1~100}、(C_{7~10}アリールアルキルチオエーテル)_{1~100}。Cは以下のもののいずれであってもよい:-R-、-R-Ar-、-Ar-R-、または-Ar-。D(必要なら、適当に保護されている)は以下のもののいずれであってもよい:-H、-O-Si(CH₃)₂、-S-CH₂-Ar、-SO₃⁻、-OSi(CH₃)₂、-CO⁺、-PO⁺、-O-PO(O⁻)-O-PO₃⁻¹、-O-PO₃⁻¹、-O-PO(O⁻)-O-PO(O⁻)-O-PO₃⁻¹、-N(COCH₃)₂、または-NR₁R₂。R、R₁、およびR₂の各々は独立してC_{1~10}アルキルでありそしてArはアリールである。

【0053】**実施例11**:ヘキサミノフルエレン誘導体C₆。(NH₂)₆、オクタミノフルエレン誘導体C₈。(NH₂)₈、およびテトラコサミノフルエレン誘導体C₄₀。(NH₂)₄₀(フルエレンアミン類)の合成
磁気スターが備えられた丸底反応フラスコ(100ml)に隔壁および冷トラップコンデンサーを取りつけた。それにヘキサブロモ-C₆フルエレン(500mg、(ビルケット(Birkett)ら、Nature 1992, 357, 479参照))、ヘキサクロロ-C₆フルエレン(500mg、(ビルケット(Birkett)ら、Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 1230))、オクタブロモ-C₈フルエレン(500mg、(ビルケット(Birkett)ら、Nature 1992, 357, 479参照))またはテトラコサブロモ-C₄₀フルエレン(500mg、(テッベ(Tebbe)ら、Science 1992, 256, 822参照))のいずれか、DMF(20ml)および4-ジメチルアミノ-ピリジンまたは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU、450mg)を充填した。その溶液にNH₃気体(毎分20ml)を60℃において7時間にわたり冷トラップ中に充填されているドライアイス/アセトンを用いてゆっくり発泡させた。反応の終了時に、生じた溶液をメタノール(60ml)に加えて褐色固体を沈殿させた。固体沈殿を遠心分離により単離した。ついでそれをメタノール(各回20ml)で2回洗浄した後、真

空中40℃で乾燥して対応するヘキサミノフルエレン誘導体C₆。(NH₂)₆、オクタミノフルエレン誘導体C₈。(NH₂)₈、またはテトラコサミノフルエレン誘導体C₄₀。(NH₂)₄₀の褐色固体を与えた。C₆。(NH₂)₆およびC₈。(NH₂)₈のフルエレンアミン類はDMF中でかなりの溶解度を有し、C₄₀。(NH₂)₄₀は水中に可溶性である。

【0054】**実施例12**:ヘキサミノフルエレン誘導体C₆。(NH₂)₆、オクタミノフルエレン誘導体C₈。(NH₂)₈、およびテトラコサミノフルエレン誘導体C₄₀。(NH₂)₄₀(フルエレンアミン類)の合成
磁気スターが備えられた丸底反応フラスコA(100ml)に隔壁を取りつけそしてN₂を流した。それにヘキサブロモ-C₆フルエレン(500mg、(ビルケット(Birkett)ら、Nature 1992, 357, 479参照))、ヘキサクロロ-C₆フルエレン(500mg、(ビルケット(Birkett)ら、Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 1230))、オクタブロモ-C₈フルエレン(500mg、(ビルケット(Birkett)ら、Nature 1992, 357, 479参照))またはテトラコサブロモ-C₄₀フルエレン(500mg、(テッベ(Tebbe)ら、Science 1992, 256, 822参照))のいずれか、およびDMF(20ml)を充填した。分離された反応フラスコB中で、ベンズアミド(ハロゲン化されたフルエレン中の1.1当量のハロゲン基)をTHF(20ml、Na上で蒸留された)中で水素化ナトリウム(1.1当量のベンズアミド)と周囲温度において反応させ、直ちに対応するナトリウムベンズアミド(C₆H₅CONHNa)の溶液をえた。その溶液を一部分ずつ反応フラスコA中に0℃において加え、そして混合物をこの温度においてさらに3時間攪拌した。反応終了時に、生じた溶液から全ての溶媒を真空中で除去して褐色固体をえた。これらの固体をNaOHの水溶液(15ml、3N)中に移し、その混合物を攪拌し、90℃で16時間加熱した。それを周囲温度に冷却してメタノール(60ml)を加え、暗褐色固体を沈殿させた。固体沈殿を遠心分離により単離した。ついでそれをメタノール(各回20ml)で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥して対応するヘキサミノフルエレン誘導体C₆。(NH₂)₆、オクタミノフルエレン誘導体C₈。(NH₂)₈、またはテトラコサミノフルエレン誘導体C₄₀。(NH₂)₄₀の褐色固体をえた。

【0055】**実施例13**:官能化されたヘキサオルガノフルエレン誘導体C₆。(A-B-C-D)₆、オクタオルガノフルエレン誘導体C₈。(A-B-C-D)₈、およびテトラコサオルガノフルエレン誘導体C₄₀。(A-B-C-D)₄₀の合成

磁気スターが備えられた丸底反応フラスコ(100ml)に隔壁を取りつけそしてN₂を流した。それにヘキサブロモ-C₆フルエレン(500mg、(ビルケット(Birkett)ら、Nature 1992, 357, 479参照))、ヘキサ

クロロ-C₆フルエレン (500mg、(ビルケット (Birkett) ら、Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 1230)、オクタプロモ-C₆フルエレン (500mg、(ビルケット (Birkett) ら、Nature 1992, 357, 479参照) またはテトラコサプロモ-C₆フルエレン (500mg、テッベ (Tebbe) ら、Science 1992, 256, 822参照) のいずれか、THF (20ml、Na上で蒸留された) および4-ジメチルアミノピリジンまたはDBU (450mg) を充填した。それをHO-B-C-D、H₂N-B-C-D、またはHS-B-C-D (ハロゲン化されたフルエレン中の1.3当量のハロゲン基) のいずれかに加え、その混合物を70℃で16時間攪拌加熱した。反応終了時に、生じた溶液からTHFを蒸発させて薄い褐色ないし褐色の固体をえた。その固体を水 (30ml) に攪拌しながら加えて生成物の微粒子の懸濁液をえた。固体沈澱を遠心分離により単離した。次にそれを水 (各回とも20ml) で2回、ジエチルエーテル (各回とも20ml) で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥し、対応する官能化されたヘキサオルガノフルエレン誘導体C₆、(-A-B-C-D)₆、オクタオルガノフルエレン誘導体C₈、(-A-B-C-D)₈、およびテトラコサオルガノフルエレン誘導体C₄₀、(-A-B-C-D)₄₀の薄い褐色ないし褐色の固体をえた。

【0056】この実験において、Aは-O-であり、BおよびCは組み合せてC₆アルキルを形成し、そしてDは-OHおよび-O-Si (CH₃)₃である。しかしながら、B、CおよびD (必要なら、適当に保護されている) は「課題を解決するための手段」の節でそれらに指定された各々の部分のいずれであってもよい。

【0057】実施例14: ポリアミノフルエレン誘導体C₆、(-NH₂)₆ (フルエレンアミン) の合成

双首反応フラスコA (50mL) に、1つの首に止め栓が、そして他の首に連結用の気体発泡管が付いた垂直滴下漏斗を装着した。気体-発泡管は乾燥管 (CaCl₂) に連結されており、さらに第二の2首反応フラスコBの中に挿入されていた。フラスコBのもう一方の首に水酸化ナトリウム水溶液 (2N) を含有するトラップ用フラスコの中に伸びている発泡管と連結されていた。アルカリ性溶液からの水分の逆流を最少にするために、乾燥管 (CaCl₂) をフラスコBとトラップ用フラスコの間に設置した。一定の不活性気体 (N₂) 流を滴下漏斗の頂部から出発させて、反応フラスコAおよびBをその順番で通し、トラップ用フラスコ中のアルカリ性溶液の中に流した。滴下漏斗および反応フラスコAにそれぞれ濃HNO₃ (10mL) および銅粉末 (10g) または亜硝酸ナトリウム (NaNO₂, 10g) を充填した。反応フラスコB内にC₆フルエレン (500mg) のベンゼン (50mL、Na上で乾燥された) 中溶液を入れた。フラスコB内のC₆溶液中で発泡する不活性気

体を毎分5mLの流速に調節した。フルエレン溶液を反応に先立ち少なくとも5分間脱酸素反応にかけた。ついで濃HNO₃溶液をフラスコA中の亜硝酸ナトリウム固体の中に滴下した。濃HNO₃とNaNO₂との接触時に直ちに褐色の煙が発生した。それをN₂の一定流により担持しそしてフラスコB内のC₆溶液中に発泡させた。15分以内の反応で、C₆の紫色溶液が徐々に橙赤色に変化した。その混合物を周囲温度においてさらに2時間攪拌して懸濁された固体を有する暗褐色の溶液をえた。反応終了時に、過剰の二酸化窒素 (NO₂) をN₂発泡により除去し、トラップ用溶液の中で分解させた。次にベンゼンを生成物溶液から減圧下で蒸発させて暗褐色の固体を与えた。その固体を無水n-ヘキサン中に懸濁させ、n-ヘキサン溶液を遠心分離し、真空中で40℃において乾燥してポリニトロフルエレン誘導体、C₆、(NO₂)₆ (平均してn=12) (650mg) の褐色固体をえた。

【0058】IR ν_{max} (KBr) 1572 [s, ν, (N-O)], 1328 [s, ν, (N-O)], 1085, 1038, 973, 815 (δ), 760, 733, 696, 545, および466。ポリニトロ化合物はTHF、DMF、CH₂Cl₂、CH₃OH、およびDMSOなどの一般的な有機溶媒中でかなりの溶解度を示す。

【0059】磁気スタラーが備えられた丸底反応フラスコ (100mL) に隔壁および冷トラップコンデンサーを取りつけた。それにポリニトロフルエレン誘導体、C₆、(NO₂)₆ (500mg)、DMF (20mL) および4-ジメチルアミノピリジンまたはDBU (450mg) を充填した。その溶液にNH₃気体 (毎分20mL) を60℃で5時間にわたり冷トラップ中に充填されているドライアイス/アセトンを用いてゆっくり発泡させた。反応の終了時に、生じた溶液をメタノール (60mL) に加えて褐色固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。次にそれをメタノール (各回とも20mL) で2回洗浄した後、真空中40℃で乾燥して、対応するポリアミノフルエレン誘導体C₆、(NH₂)₆ (平均してn=16) の褐色固体を与えた。nの増加は塩基性条件下でのポリアミノ化されたフルエレンに対するNH₃のさらにゆっくりした親核性添加によるものである。したがって、この増加は時間およびpH依存性である。

【0060】実施例15: ポリアミノフルエレン誘導体C₆、(-NH₂)₆ (フルエレンアミン) の合成
磁気スタラーが備えられた丸底反応フラスコ (100mL) に隔壁および冷トラップコンデンサーを取りつけた。それに合成法が実施例14に記載されているポリニトロフルエレン誘導体、C₆、(NO₂)₆ (500mg) およびDMF (20mL) を充填した。その溶液にNaNH₂ (400mg) を加え、60℃で7時間攪拌

した。反応終了時に、生じた溶液をメタノール (60 ml) に加えて褐色固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。ついでそれをメタノール (各回とも 20 ml) で 2 回洗浄した後、真空中 40℃ で乾燥して、対応するポリアミノフルエレン誘導体 C_n ($-NH_2$)_n の褐色固体をえた。

【0061】実施例 16：ポリアミノフルエレン誘導体 C_n ($-NH_2$)_n (フルエレンアミン) の合成
磁気スタラーが備えられた丸底反応フラスコ A (100 ml) に隔壁を取りつけそして N_2 を流した。それに合成法が実施例 14 に記載されているポリニトロフルエレン誘導体、 C_n (NO_2)_n (500 mg) および DMF (20 ml) を充填した。分離された反応フラスコ B 内で、ベンズアミド (ハロゲン化フルエレン中のハロゲン基の 1.1 当量) を THF (20 ml、Na 上で蒸留された) 中で水素化ナトリウム (ベンズアミドの 1.1 当量) と周囲温度で反応させ、直ちに対応するナトリウムベンズアミド ($C_6H_5CONHNa$) の溶液をえた。溶液を一部分ずつ反応フラスコ A 中に 0℃ において添加し、その混合物をこの温度においてさらに 3 時間撹拌した。反応終了時に、生じた溶液から全ての溶媒を真空中で除去して褐色固体をえた。これらの固体を NaOH の水溶液 (15 ml、3 N) 中に移し、その混合物を 90℃ で 16 時間撹拌、加熱した。それを周囲温度に冷却してメタノール (60 ml) に加え、褐色固体を沈澱させた。固体沈澱を遠心分離により単離した。ついでそれをメタノール (各回とも 20 ml) で 2 回洗浄したついで、真空中 40℃ で乾燥して、対応するポリアミノフルエレン誘導体 C_n (NH_2)_n (ここで n は (平均して) 約 8 である) の褐色固体を与えた。

【0062】実施例 17：官能化されたポリオルガノフルエレン誘導体 C_n ($-A-B-C-D$)_n の合成
磁気スタラーが備えられた丸底反応フラスコ (100 ml) に隔壁を取りつけそして N_2 を流した。それに合成法が実施例 14 に記載されているポリニトロフルエレン誘導体、 C_n (NO_2)_n (500 mg)、THF (20 ml、Na 上で蒸留された) および 4-ジメチルアミノピリジンまたは DBU (450 mg) を充填した。それを $HO-B-C-D$ 、 $H_2N-B-C-D$ 、または $HS-B-C-D$ (ハロゲン化フルエレン中のハロゲン基の 1.3 当量) のいずれかに加え、その混合物を 70℃ で 16 時間撹拌、加熱した。反応終了時に、生じた溶液から THF を蒸発させて薄い褐色ないし褐色の固体をえた。その固体を水 (30 ml) の中に撹拌しながら加えて生成物の微粒子の懸濁液をえた。固体沈澱を遠心分離により単離した。ついでそれを水 (各回とも 20 ml) で 2 回、ジエチルエーテル (各回とも 20 ml) で 2 回洗浄した後、真空中で 40℃ において乾燥して、対応する官能化されたポリオルガノフルエレン誘導体 C_n ($-A-B-C-D$)_n (ここで n は (平均して) 約 8 であ

る) の褐色固体をえた。

【0063】この実験において、A は $-O-$ であり、B および C は組み合せて C_6 アルキルを形成し、D は $-OH$ である。しかしながら、B、C および D (必要なら、適当に保護されている) は「課題を解決するための手段」の節でそれらに指定された各々の部分のいずれであってもよい。

【0064】実施例 18：ポリアミノフルエレン誘導化された化合物、 C_n ($-NH-CO-NH-B-C-D$)_n の合成

反応フラスコ (100 ml) に、分子ふるい (4 Å) 上で乾燥されたポリアミノフルエレン類 [実施例 14-16 からのフルエレンアミン類、 C_n ($-NH_2$)_n、500 mg]、ヘキサミノフルエレン [実施例 11 または 12 からの C_n ($-NH_2$)_n、500 mg]、オクタミノフルエレン [実施例 11 または 12 からの C_n ($-NH_2$)_n、500 mg]、またはテトラコサミノフルエレン [実施例 11 または 12 からの C_n ($-NH_2$)_n、500 mg] のいずれかのジメチルホルムアミド (25 ml) 中溶液を充填した。この溶液に反応性イソシアナート官能基を含有する $OCN-B-C-D$ の有機試薬 (各々の使用されたアミノ基の 1.2 当量) を加えた。その溶液を周囲温度ないし 60℃ において 4 時間撹拌した。反応時間の終了時に、ジエチルエーテル (80 ml) を加えて褐色固体を沈澱させた。その固体沈澱を遠心分離により単離した。ついでそれをジエチルエーテル (各回とも 30 ml) で 2 回洗浄した後、真空中で 40℃ において乾燥して、対応するフルエレン系のポリ (オルガノウレア)、 C_n ($-NH-CO-NH-B-C-D$)_n をえた。ヘキサミノフルエレン、オクタミノフルエレン、またはテストラコサミノフルエレンを出発試薬として使用する反応では、正確な化学組成の C_n ($-NH-CO-NH-B-C-D$)_n、 C_n ($-NH-CO-NH-B-C-D$)_n、または C_n ($-NH-CO-NH-B-C-D$)_n がそれぞれえられる。アミノ保護基 $-N(COCH_3)_2$ 、ヒドロキシ保護基 $-O-Si(CH_3)_2$ 、およびチオール保護基 $-SCH_2-Ar$ を用いて、 C_n ($-O-B-C-D$)_n との脱保護基反応を行い、対応する $-NH_2$ 、 $-OH$ 、および $-SH$ 末端基をうることができる。B、C および D (必要なら、適当に保護されている) は「課題を解決するための手段」の節でそれらに指定された各々の部分のいずれであってもよい。

【0065】実施例 19：ポリアミノフルエレン誘導化された化合物、 C_n ($-NH-CO-B-C-D$)_x の合成

反応フラスコ (100 ml) に、分子ふるい (4 Å) 上で乾燥されたポリアミノフルエレン類 [実施例 14-16 からのフルエレンアミン類、 C_n ($-NH_2$)_n、500 mg]、ヘキサミノフルエレン [実施例 11 また

は 1 2 からの $C_{10}(-NH_2)_2$ 、500mg]、オクタ
 アミノフルエレン [実施例 11 または 12 からの $C_{10}(-NH_2)_8$ 、500mg]、またはテトラコサアミ
 ノフルエレン [実施例 11 または 12 からの $C_{40}(-NH_2)_{16}$ 、500mg] のいずれかのジメチルホルムア
 ミド (25ml) 中溶液を充填した。この溶液に高反応 10
 性酸塩化物官能基およびトリエチルアミンを含有する C
 $1-CO-B-C-D$ の有機酸塩化物試薬 (各々の使用
 されたアミノ基の 1.2 当量) (分子ふるい (4Å) 上
 で乾燥された。600mg) を加えた。溶液を周囲温度
 ないし 70℃ において 4 時間攪拌した。反応時間終了時
 に、ジクロロメタン (80ml) を加えて褐色固体を
 沈澱させた。その固体沈澱を遠心分離により単離した。
 ついでそれをジクロロメタン (各回とも 30ml) で 2
 回洗浄した後、真空中で 40℃ において乾燥して、対応
 するフルエレン系のポリ (オルガノアミド)、 C
 $1_2(-NH-CO-B-C-D)_n$ を与えた。ヘキサア
 ミノフルエレン、オクタアミノフルエレン、またはテス
 トラコサアミノフルエレンを出発試薬 (starting reage
 nt) として使用する反応では、正確な化学組成の C
 $1_2(-NH-CO-B-C-D)_2$ 、 $C_{10}(-NH-CO-B-C-D)_2$ 、
 または $C_{40}(-NH-CO-B-C-D)_2$ がそれぞれ得られる。アミノ保護基 $-N(COCH_3)_2$ 、
 ヒドロキシ保護基 $-O-Si(CH_3)_2$ 、およびチオール保護基 $-S-CH_2-Ar$ を用いて、
 $C_{10}(-O-B-C-D)_x$ との脱保護基反応を行い、対応する $-NH_2$ 、
 $-OH$ 、および $-SH$ 末端基をうる 20
 ことができる。B、C および D (必要なら、適当に保護さ
 れている) は「課題を解決するための手段」の節でそれ
 らに指定された各々の部分のいずれであってもよい。

【0066】実施例 20: 全血中の過酸化物基の検出
 遊離基捕捉剤としての水溶性フルエネロール-1 の生物
 学的評価を急性膵臓炎、胃癌、乳癌、または胃潰瘍のあ
 る種々の患者 (種々の年齢の男性および女性) からのヘ

パリン化された全血サンプルに対して行った。この研究
 で使用された全血サンプルは 12 時間の断食後に早朝に
 患者からえられた。ヘパリン化された血液 (ムコ多糖酸
 により処置された) を直ちにアルミニウム箔で包んで露
 光をできるだけ最少にし、試験前に約 2 時間以内にわたり
 5℃ に保った。各々の測定中に、化学蛍光分析システ
 ムの完全に暗い室中のステンレスセル (直径 5 cm) の
 内部に置かれたヘパリン化された血液 (0.2ml) に
 燐酸塩緩衝溶液 (PBS、0.1ml、pH 7.4) を
 充填した。全血からの光子発生を 10 秒間隔で 37℃ にお
 いて大気条件下で計測した。200 秒間の期間後に、
 PBS 緩衝溶液中の化学蛍光性化合物であるルシゲニン
 (すなわち、硝酸ビス-N-メチルアクリジニウム、
 1.0ml、0.01mM) をセルの中に射出し、そして
 血液サンプルから発生した化学蛍光をさらに 400 秒
 間にわたり連続的に測定した。この研究では、面積を化
 学蛍光対時間曲線下で積分し、次にそれを背景水準から
 引算することにより化学蛍光の合計数を計算した。対照
 実験では、過酸化物ジスムターゼは化学蛍光を減少させ
 ることが見られ、それは血液サンプル中の過酸化基の存
 在を示していたことに注意されたい。

【0067】図 1 を参照すると、急性膵臓炎のある男性
 患者 (年齢 60) からの全血サンプルがルシゲニンの添
 加後に 2888 個/10 秒間の化学蛍光強度水準を示し
 た。同じ患者からの全血サンプルを 60 $\mu g/ml$ の濃
 度でフルエネロール-1 で予備処置する時には、さらに
 低い化学蛍光強度水準、すなわち 397 個/10 秒間が
 観察され、86.3% の遊離基捕捉効率を有することを
 示している。急性膵臓炎、乳癌、および胃癌のある他の
 患者からのそれ以上の結果は以下の表に挙げられてい
 る: 30

【0068】

【表 1】

表 1

疾 病	性	年 齢	F *	数 +	減少 (%)
急性 脾臓炎	F	60	0	648.2	52.7
			60	306.5	
急性 脾臓炎	M	60	0	2887.9	86.3
			60	397.0	
急性 脾臓炎	F	42	0	4945.9	75.6
			80	1206.7	
急性 脾臓炎	F	42	0	7157.8	82.2
			60	1275.4	
			80	1335.0	
急性 脾臓炎	M	60	0	5802.3	74.0
			80	1508.1	
急性 脾臓炎	M	78	0	2167.3	47.4
			60	1139.3	
			80	618.7	
乳癌	F	38	0	1537.7	61.2
			80	596.6	
胃潰瘍	M	67	0	741.7	22.2
			60	576.9	
胃癌	M	69	0	2601.2	77.9
			60	575.5	
胃癌	F	72	0	1679.7	43.5
			10	948.4	
胃癌	F	56	0	1237.0	85.3
			60	182.4	

* フルエレノール-1、 $\mu\text{g}/\text{ml}$
+ 10 秒間における個数

【0069】実施例21：血管輪中の遊離基捕捉活性の測定

血管輪中の過酸化物生成の測定はハイム (Heim) ら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991, 256, 537により報告された方法から改変された方法にしたが行われた。さらに詳細には、血管輪を37℃において O_2 中5% CO_2 下で培養した。 $\text{O}_2 \cdot^-$ の生成用の刺激剤である糖尿病誘発薬アロキサンを培養培地に加え、その直後に、過酸化物基により減少が誘発されることが知られているシトクロムC (37.5 M) を添加した。培養期間の終了時に、N-エチルマレイミド (3 mM) を加えてシトクロムCのそれ以上の減少を防止した。これらの工程を、途中で緩衝溶液ですすぎながら、連続的試験として繰り返した。 $\text{O}_2 \cdot^-$ シトクロムCの減少に起因することを確認するために、一部のサンプルを過酸化物ジスムターゼの存在下で培養した。その結果、過酸化物ジスムターゼの添加時にシトクロムC減少の完全な抑制が観察され、それは $\text{O}_2 \cdot^-$ とシトクロムCの間の関連性を示している。低い酸化状態の鉄 (Fe^{+2}) を含有する減じられたシトクロムの量を検出し、 $\lambda = 550 \text{ nm}$ におけるその特異的な光学吸収の吸光係数により計算した。試験後に、各々の血管輪を開いて内皮表面積を測定した。このように

して、試験において生成した $\text{O}_2 \cdot^-$ 量を毎分 1 cm^2 当たりのnモルで表示することができる。

【0070】フルエレノール-1またはフルエレノール-2の遊離基捕捉効率を評価する時には、血管輪をアロキサンの添加前にフルエレノールと少なくとも10分間接触させた。無傷の血管輪からの $\text{O}_2 \cdot^-$ のアロキサン-刺激生成は投与量-依存性関係にしたがう。適当な濃度のアロキサン (1.0 mM) は $\text{O}_2 \cdot^-$ の生成を $326.8 \pm 36.6 \text{ nモル}/\text{cm}^2/\text{分}$ ($n=5$) の水準に有意に増加させた。 $\text{O}_2 \cdot^-$ の生成は次に 10^{-4} 、 10^{-5} および 10^{-6} M の濃度のフルエレノールを用いた血管輪の予備処置により徐々に抑制された。そのような結果は、フルエレノールが血管輪中で過酸化物遊離基捕捉剤として作用したことを示している。

【0071】実施例22：抗増殖活性

フルエレノール-1およびフルエレノール-2の両者の抗増殖活性を、それらが胎牛血清により誘発された培養されたウサギの大動脈内滑筋細胞の増殖を抑制する能力として測定した。ファング (Huang) ら、Eur. J. Pharmacol. 1992, 221, 381を参照されたい。さらに詳細には、内膜および細胞-含有培地の内部の2/3を単離されたウサギ大動脈から幅が1 mmの片状で除去した。片

をさらに四角片に切断し、乾燥ペトリ皿の中に入れた。次に皿に10%胎牛血清が補充されているDMEM培地を充填した。細胞が融合に達したときに、大動脈片を除去した。継代3と8の間の細胞が使用され、それらの生菌数をトリパンブルー色素除外方法により測定した。血管円滑筋細胞の増殖応答をDNA合成に関するトリチウム標識チミジンの吸収にもとづいて測定した。全ての実験の前に融合円滑筋細胞(2.5×10⁴個の細胞/ウェル)を0.5%胎牛血清中で48時間培養することにより静止させた。次に培地に刺激剤、すなわち5%胎牛血清、およびフルエレノールを充填した。生じた混合物を[³H]チミジン(0.2Ci/ウェル)のその後の添加前に24時間保った。さらに24時間の培養後に、細胞を回収し、加えられた[³H]チミジンを液体シンチレーションカウンターにより計測した。各々の実験を3回ずつ行った。

【0072】フルエレノール-1およびフルエレノール-2の抑制活性は、フルエレノールの不存在下で同様な条件下で刺激剤の添加時にえられた未処置対照の百分率として表示された。最大抑制の50%を引き起こす濃度(IC₅₀)を各々の実験に関して計算した。5%胎牛血清により誘発されるウサギの血管円滑筋の増殖培養中への[³H]チミジンの加入に関する対照値は12527±2011cpm/ウェルであることが見いだされた。10⁻⁷~10⁻⁴Mの投与量範囲におけるフルエレノールに対して円滑筋をさらすことが[³H]チミジンの加入を有意に抑制した。図2に示されている如く、投与濃度が増加するにつれて増殖応答の鋭い減少が観察された。IC₅₀値(n=7)はフルエレノール-1に関しては0.30±0.07μM、そしてフルエレノール-2に関しては2.2±0.5μMであると測定された。10⁻⁴Mの投与量水準における水溶性フルエレノールの最大抑制活性はフルエレノール-1に関しては98.0±1.7%、フルエレノール-2に関しては87.0±9.8%であることが見いだされた。これらのデータを

アスコルビン酸(ビタミンC)の抑制活性と比較すると、増殖活性の50%抑制を得るにはフルエレノール-1より130倍以上多いアスコルビン酸を必要とすることが示された。これらの結果は、最初に、水溶性フルエレノールがウサギの血管円滑筋細胞に抗増殖効果を示したことにより示された。

【0073】アスコルビン酸と比べてはるかに高いフルエレノール-1およびフルエレノール-2の抗増殖活性はヒトT-リンパ白血病CEM細胞(メリーランド、ロックヴィル、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションから入手)を用いても観察された。さらに詳細には、フルエレノール-1およびフルエレノール-2のIC₅₀値(n=5)は3.5±0.6μMおよび4.3±0.8μMであることが見いだされた。実際に、フルエレノール-1のIC₅₀はアスコルビン酸の60倍である。フルエレノール-1およびフルエレノール-2の最大抑制活性はそれぞれ86.0±3.1%および87.0±3.0%であることが見いだされた。

【0074】他の態様

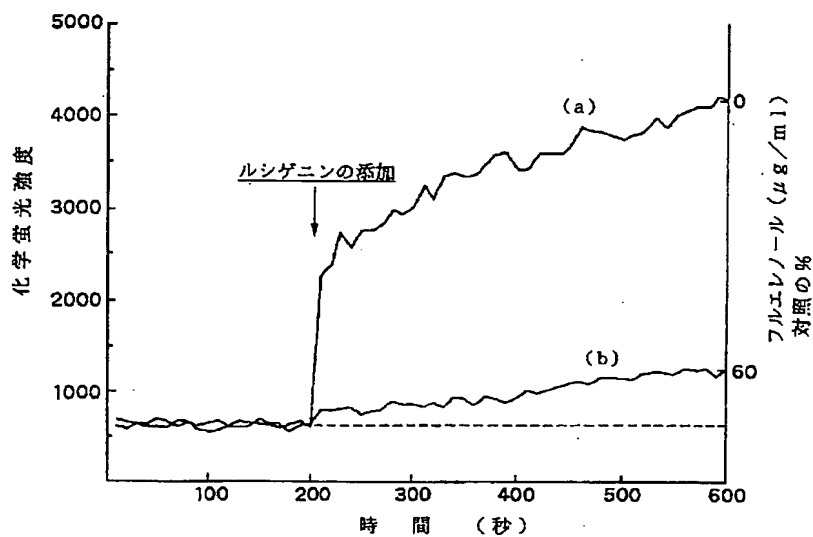
前記の記載から、当技術の専門家は本発明の本質的な特性を容易に確認することができ、そしてその精神および範囲から逸脱せずに本発明を種々の用途および条件に適合させるための種々の変更および改変を行うことができる。たとえば、ポリ(単一エーテル)だけを前記に記載したが、ポリ(混合エーテル)を含有するフルエレン誘導体も同等な理論の下で本発明により包括される。したがって、他の態様も特許請求の範囲内である。

【図面の簡単な説明】

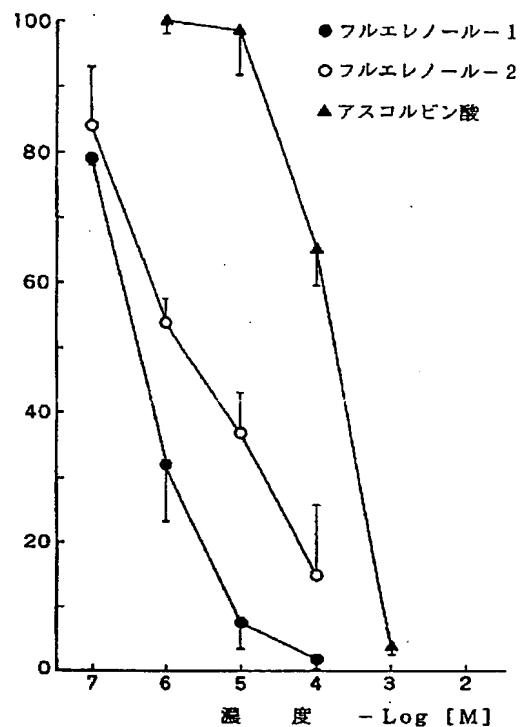
【図1】図1は急性脾臓炎のある男性患者からの全血の化学蛍光強度水準を示すグラフであり、(a)はフルエレノールの予備処置なし、そして(b)はフルエレノールの予備処置である。

【図2】図2はウサギの血管円滑筋細胞の増殖応答に関する2種のフルエレノールの効果を示すグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁴

C 0 8 G 77/04

// A 6 1 K 7/00

31/765

31/77

31/785

識別記号

NUA

庁内整理番号

F I

C 0 8 G 77/04

A 6 1 K 7/00

31/765

31/77

31/785

技術表示箇所

NUA

A